



PCSK9 – „missing link“ der familiären Hypercholesterinämie

Neue Therapieoptionen bei Hypercholesterinämie und KHK

Prävention der koronaren Herzkrankheit durch Cholesterinsenkung

Die Hypercholesterinämie mit einer Erhöhung des Plasma-LDL („low-density lipoprotein“)-Cholesterins (LDL-C) ist die führende Ursache der koronaren Herzkrankheit (KHK). Die Bedeutung des Plasmacholesterins für die Atherosklerose wurde schon vor über 100 Jahren durch Adolf Windaus, Nikolai Anitschkoff und Felix Marchand postuliert. Rudolf Schönheimer erkannte daraufhin die Bedeutung des Cholesterins für die „Feed-back“-Regulation der Cholesterinsynthese und die atherosklerotische Gefäßerkrankung. Durch epidemiologische Arbeiten in den 40er- bis 70er-Jahren des vergangenen Jahrhunderts wurde dann der Zusammenhang eines erhöhten Cholesterins mit der Zunahme des Herzinfarkts in den westlichen Industrienationen herausgearbeitet. Schließlich gelang es, die autosomal dominante Form der familiären Hypercholesterinämie (FH) aufzuklären. Dies führte 1973 zur wegweisenden Entdeckung eines zellrezeptorvermittelten Wegs der LDL-Aufnahme und der Aufklärung der FH aufgrund eines LDL-Rezeptor-Defekts durch die beiden Mediziner Michael Brown und Joseph Goldstein. Beide erhielten für die Entdeckung des LDL-Rezeptors 1985 den Nobelpreis für Medizin. Für eine weitere, klinisch jedoch meist schwächere Form der FH konnten später auch Mutationen im Apolipoprotein-B (ApoB)-Gen identi-

ziert werden [1]. Die Hochregulation des LDL-Rezeptors durch Hemmstoffe der intrazellulären Cholesterinbiosynthese (HMG-CoA [3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A]-Reduktase-Hemmer) eröffnete schließlich ein neues therapeutisches Prinzip zur Behandlung der Hypercholesterinämie mit Statinen. In einer Vielzahl großangelegter Interventionsstudien zur Cholesterinsenkung mit Statinen bei kardiologischen Hochrisikopatienten konnte 200 Jahre nach Entdeckung des Cholesterins die „Lipidhypothese“ für die Prävention der Atherosklerose überzeugend bestätigt werden. Statine werden seit nunmehr fast 30 Jahren weltweit zur Prävention des Herzinfarkts eingesetzt [2].

Trotz des Siegeszugs der Statine, der zusammen mit weiteren erfolgreichen Präventionsmaßnahmen wie Rauchverbot und Bekämpfung der Hypertonie zu einem deutlichen Rückgang von kardiovaskulären Ereignissen führte, bleiben heute wesentliche therapeutische Lücken der Infarktprävention offen. So kann trotz maximaler Statindosis und Kombination mit Hemmstoffen der enteralen Cholesterinaufnahme (Ezetimib, Ionenaustauscherharze) bei Hochrisikopatienten keine klinisch ausreichende LDL-Senkung erreicht werden [3]. Ein Grund hierfür liegt in der Variabilität des Ansprechens der Patienten auf Statine. Ein weiteres Problem kann in einer Statinunverträglichkeit mit Auftreten von Myopathien liegen [4].

Mit dem großen Erfolg der Statine ist die innovative Lipidstoffwech-

selforschung zunächst etwas in den Hintergrund getreten. Neue Ansätze zur Regression der Atherosklerose durch HDL („high-density lipoprotein“)-Cholesterin-Erhöhung mit Hemmstoffen des Cholesterinestertransferproteins (CETP) sind fehlgeschlagen oder befinden sich noch in der klinischen Prüfung. Neue gentechnische Therapieoptionen zur Hemmung der hepatischen ApoB-Produktion sind vielversprechend, bleiben aber wegen der Gefahr einer Lebersteatose nicht ohne Risiko. Umso mehr Aufmerksamkeit erlangen heute Wirkstoffe, die einen völlig neuen Weg der LDL-Senkung zum Ziel haben und deren pathophysiologisches Prinzip erst vor knapp einem Jahrzehnt entdeckt wurde. Es handelt sich hier um die Funktion der Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) in der Regulation des LDL-Rezeptors. Die Effekte von PCSK9 auf den LDL-Stoffwechsel sind so einzigartig, dass PCSK9 letztlich ein Schlüsselfaktor nicht nur für die LDL-C-Senkung, sondern auch für die Modulation der kardiovaskulären Gesundheit werden könnte [5].

Entdeckung von PCSK9

Bereits in den 1960er-Jahren wurden bioaktive sekretorische Proteine postuliert, die auf die Aktivität anderer Proteine Einfluss nehmen können [6, 7]. Dieses Konzept beinhaltet als Prinzip die Umwandlung eines sekretorischen Vorläufermoleküls (z. B. eines Prohormons) in ein aktives Produkt durch eine

Gruppe von spezifischen Proteasen. Diese regulatorischen Proteasen werden als Proproteinconvertasen bezeichnet (PC). Bis Anfang 2000 wurden 8 PC entdeckt, die alle klinische Relevanz besitzen. PC spielen eine bedeutsame Rolle in der gewebespezifischen Aktivierung verschiedener Vorläufermoleküle. Hierzu zählen Hormone, Wachstumsfaktoren, Rezeptoren, Metalloproteasen, Transkriptionsfaktoren und Glykoproteine [8–10]. Im Jahr 2003 wurde schließlich eine weitere PC entdeckt, die als PCSK9 bezeichnet wurde [11]. PCSK9 zeigt eine Hauptaktivität in der Leber und nur eine geringe Aktivität im Darm und in der Niere von Mäusen. Darüber hinaus wird PCSK9 auch während der embryonalen Entwicklung im zentralen Nervensystem (ZNS) von Mäusen exprimiert [11]. Die hohe Expression in der Leber und die Nähe zu einem chromosomalen Genlocus der Hypercholesterinämie führten zur Vermutung, dass PCSK9 eine bisher unbekannte Funktion im Cholesterinstoffwechsel haben könnte [12]. Bei einer französischen Familie mit einer autosomal-dominant vererbten FH konnten schließlich Mutationen im PCSK9-Gen als krankheitsursächlich identifiziert werden. Die betroffenen Individuen wiesen sog. „Gain-of-function“-Mutationen auf, welche mit einer gesteigerten PCSK9-Aktivität verbunden waren. So wiesen Träger der S127R-Mutation des PCSK9-Gens eine 5-fach stärkere, Träger der Mutation D374Y eine sogar 25-fach stärkere Bindung von PCSK9 an den LDL-Rezeptor auf, verglichen mit dem Wildtyp [13, 14]. Die Variante F261L führt dagegen zu einer besonderen Resistenz von PCSK9 gegen die furininduzierte Proteindegradation [15]. Die gefundenen „Gain-of-function“-Mutationen sind sämtlich mit einer gesteigerten PCSK9-Aktivität verbunden. Sie gelten heute neben dem LDL-Rezeptor-Defekt und Strukturvarianten des ApoB-100 als dritte kausale Ursache der FH (autosomal-dominante Form). Träger der PCSK9-„Gain-of-function“-Varianten sind von einer Erhöhung des LDL-C und einem frühzeitigen Auftreten der KHK betroffen.

Zwei Jahre nach der Entdeckung der „Gain-of-function“-Varianten der

PCSK9 gelang es, weitere Mutationen beim Menschen zu identifizieren, die gegenläufig wirken und mit einer erniedrigten oder fehlenden PCSK9-Aktivität einhergehen, sog. „Loss-of-function“-Mutationen [16]. Bei Probanden der Dallas Heart Study mit afroamerikanischer Abstammung fanden sich solche PCSK9-Gen-Varianten mit Funktionsverlust häufiger (Prävalenz 2 %) als bei Amerikanern mit europäischer Abstammung (< 0,1 %). Die Träger der „Loss-of-function“-C679X-Mutation des PCSK9-Gens wiesen im Vergleich zu Nichtträgern hochsignifikant niedrigere Plasma-LDL-C-Konzentrationen auf. In der Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC), die die Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen über 15 Jahre beobachtete, fanden sich für die afroamerikanischen Träger der C679X-„Loss-of-function“-Mutation um etwa 28 % niedrigere LDL-C-Konzentrationen und gleichzeitig eine massive Reduktion des kardiovaskulären Risikos um 88 %. Bei Probanden europäischer Abstammung konnte dagegen die „Loss-of-function“-PCSK9-Mutation R46L identifiziert werden, die mit einer Erniedrigung des LDL-C um 15 % und einer Reduktion des koronaren Risikos um 47 % einherging [16, 17]. Dieser Zusammenhang für die R46L-„Loss-of-function“-Mutation wurde durch eine umfangreiche Metaanalyse an 66.698 Probanden eindrucksvoll bestätigt. Eine Reduktion des LDL-C in der Gruppe der R46L-Mutations-Träger um 12 % ging auch in dieser Auswertung mit einer signifikanten Reduktion des KHK-Risikos um 28 % einher [18].

Es ist in diesem Zusammenhang bemerkenswert, dass der Effekt auf die Reduktion des koronaren Risikos und die KHK-Inzidenz bei den „Loss-of-function“-Mutations-Trägern wesentlich stärker ausgeprägt ist, als dies durch die LDL-Konzentration zu erwarten gewesen wäre. Möglicherweise spielt hier die lebenslang niedrige LDL-Konzentration der Träger der PCSK9-„Loss-of-function“-Mutationen eine kausale Rolle. Hierfür spricht auch die Beobachtung, dass die Plasmakonzentration von PCSK9 ein unabhängiger Prädiktor der KHK zu sein scheint [19].

Es bestehen klinisch immer wieder Bedenken, dass sehr niedrige LDL-C-Konzentrationen vielleicht schädlich sein könnten. Diese Sorge wird unter anderem durch Befunde an einzelnen Personen mit homozygoten PCSK9-Mutationen entkräftet, die einen kompletten Verlust der PCSK9-Funktion zeigen. Diese seltenen Mutationsträger weisen ein Plasma-LDL-C von lediglich 0,4 mmol/l (15 mg/dl) auf. Die extrem niedrigen LDL-C-Konzentrationen hatten bei diesen Personen keinen erkennbaren Effekt auf die gesunde Entwicklung, eine normal verlaufende Schwangerschaft und den sehr guten Gesundheitsstatus der Mutationsträger (z.B. Fitnesstrainerin) [20, 21].

Auch experimentell blieb ein „knock-out“ des PCSK9-Gens bei der Maus ohne Gesundheitseinschränkung [22]. Allerdings führt das Fehlen von PCSK9 bei niedrigeren Organismen wie dem Zebrafisch zu letalen Störungen der ZNS-Entwicklung [23]. Das Rind besitzt kein funktionales PCSK9-Gen [24]. Möglicherweise ist das PCSK9-Gen bei Pflanzenfressern evolutionsbedingt nicht aktiv.

PCSK9 und LDL-Stoffwechsel

Die Leber ist das zentrale Organ des Cholesterin- und Triglyzeridstoffwechsels. Cholesterinreiche LDL werden nach Bindung an die LDL-Rezeptoren der Leberzelloberfläche aufgenommen. Dies erfolgt durch Endozytose des LDL-LDL-Rezeptor-Komplexes in mit Clathrin ausgekleideten Vesikeln, die in der Zelle mit sauren Lysosomen verschmelzen. Bei niedrigem pH in den Lysosomen dissoziieren die LDL-Rezeptoren von dem Komplex und werden wieder zur Oberfläche des Hepatozyten rezirkuliert. Sie stehen somit erneut für die Aufnahme von LDL zur Verfügung. Die Rezirkulation von LDL-Rezeptoren erfolgt über 100-mal. Dieser Prozess wird über die Menge des intrazellulären Cholesterins geregelt und ist sättigbar. Ein hoher Zustrom an Cholesterin hat somit eine Herabregulierung der LDL-Rezeptor-Produktion und der endogenen Cholesterinbiosynthese zur Folge. Ein Absinken des intrazellulären Cholesteringehalts führt dagegen

Herz 2016 · 41:281–289 DOI 10.1007/s00059-016-4435-3
© The Author(s) 2016

J. Thiery · R. Burkhardt

PCSK9 – „missing link“ der familiären Hypercholesterinämie. Neue Therapieoptionen bei Hypercholesterinämie und KHK

Zusammenfassung

Die Absenkung der Plasma-LDL-C („Low-density lipoprotein“-Cholesterin)-Konzentration zählt zu den effektivsten Maßnahmen in der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen. Dies kann medikamentös durch eine Hemmung der Cholesterinbiosynthese durch Statine sowie durch eine Hemmung der intestinalen Cholesterinaufnahme erreicht werden. Entscheidend für die LDL-Absenkung ist hierbei eine Erhöhung der hepatischen Aufnahmekapazität für zirkulierende LDL durch eine erhöhte LDL-Rezeptor (LDLR)-Dichte der Leberzellmembran. Die Bildung neuer LDLR und die Rezirkulation existierender LDLR spielen hier eine entscheidende Rolle. Ein wesentlicher Modulator des LDLR ist die

Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9). In den letzten Jahren wurden Träger mit aktivierenden („gain of function“) Mutationen im PCSK9-Gen entdeckt, die an einer eigenen Form der autosomal-dominanten Hypercholesterinämie leiden. Mutationsträger des PCSK9-Gens mit Funktionsverlust („loss of function“) zeigen dagegen sehr niedrige LDL-C-Konzentrationen und nur eine geringe Inzidenz für die koronare Herzkrankheit (KHK). Diese Entdeckungen aus der Genomforschung haben in nur einem Jahrzehnt zur Entwicklung völlig neuer therapeutischer Ansätze geführt, die durch eine Hemmung der PCSK9-Funktion eine Senkung des LDL-C und eine Prävention der KHK zum Ziel haben.

Ein bisher erfolgversprechender Weg ist die Anwendung humanisierter Antikörper gegen PCSK9, um die LDLR-Rezirkulation zu erhöhen und damit eine Senkung der Plasma-LDL-C-Konzentration zu erreichen. Erste humane Antikörper wurden kürzlich als erste Immuntherapeutika zur Behandlung der schweren Hypercholesterinämie und bei Statinunverträglichkeit zugelassen. Ein weiterer PCSK9-Antikörper befindet sich noch in der klinischen Studienphase.

Schlüsselwörter

Cholesterin · Koronare Herzkrankheit · Familiäre Hypercholesterinämie · LDL-Rezeptor · PCSK9

PCSK9 – “missing link” in familial hypercholesterolemia. New therapeutic options in hypercholesterolemia and coronary artery disease

Abstract

Lowering plasma low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels to individual therapeutic goals is one of the most effective measures for the prevention of cardiovascular disease. Besides dietary measures, this can be achieved pharmaceutically by inhibition of hepatic cholesterol synthesis with statins or inhibition of intestinal cholesterol absorption (e.g., ezetimibe and bile acid sequestrants). Decisive for lowering LDL is an increased hepatic uptake of circulating LDL via an increase in LDL receptors (LDLR) in hepatic cell membranes. The formation of new LDLR and recirculation of existing LDLR play a

decisive role in this process. An important modulator of LDLR is proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). In the last years genetic studies have identified several mutations in the PCSK9 gene leading to a gain of function and carriers of these mutations suffer from autosomal dominant hypercholesterolemia. In contrast, carriers of PCSK9 loss of function mutations show very low plasma LDL-C concentrations and a markedly reduced risk for coronary artery disease. These fundamental discoveries have sparked the development of a completely novel therapeutic approach to treating

hypercholesterolemia. At present, inhibition of PCSK9 by monoclonal antibodies presents the most promising therapeutic approach. First human antibodies were recently approved as the first immunotherapeutic agents for the treatment of severe hypercholesterolemia and in patients with statin intolerance. An additional PCSK9 antibody is presently being studied in phase III clinical trials.

Keywords

Cholesterol · Coronary artery disease · Familial hypercholesterolemia · LDL receptor · Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9

zu einer Aktivierung des SREBP („sterol regulatory element binding protein“)-2-Signalwegs, wodurch die Synthese von LDL-Rezeptoren, aber parallel auch von PCSK9 induziert wird (Abb. 1).

PCSK9 ist eine Serinprotease und besteht aus 692 Aminosäuren. Sie wird als inaktives Proenzym separat vom LDL-Rezeptor synthetisiert (proPCSK9). Im endoplasmatischen Retikulum wird die Prodomäne autokatalytisch entfernt und PCSK9 sekretorisch an die Blutzirkulation abgegeben, dabei bleibt das die Proteasefunktion hemmende Prosegment (aa32-152) erhalten [25]. PCSK9

besitzt im Gegensatz zu allen anderen PC nur sich selbst als enzymatisches Substrat, das Prosegment schützt PCSK9 vor der Autodegradierung [11, 26]. Die Hauptfunktion der in die Blutzirkulation sezernierten reifen PCSK9 beim Menschen betrifft die Protein-Protein-Interaktion mit dem LDL-Rezeptor und vergleichbaren Strukturen der LDL-Rezeptor-Familie. PCSK9 bindet am LDL-Rezeptor-Molekül an die Domäne des epidermalen Wachstumsfaktors (EGF-A; [27]). Der Komplex aus LDL-Rezeptor und PCSK9 wird wie der LDL-Rezeptor/LDL-Komplex über mit Cla-

thrin ausgekleidete Vesikel internalisiert und zu den sauren Lysosomen transportiert. Die feste Bindung von PCSK9 an den LDL-Rezeptor verhindert auch bei niedrigem pH in den Lysosomen die Dissoziation des Rezeptors. Der LDL-Rezeptor wird daher nicht mehr an die Oberfläche rezirkuliert. Er wird stattdessen über einen bisher noch wenig verstandenen Weg abgebaut. Unter normalen Bedingungen des Fettstoffwechsels liegt ein ausgeglichenes Verhältnis von PCSK9- und LDL-Rezeptor-Bildung vor ([28, 29]; Abb. 2).

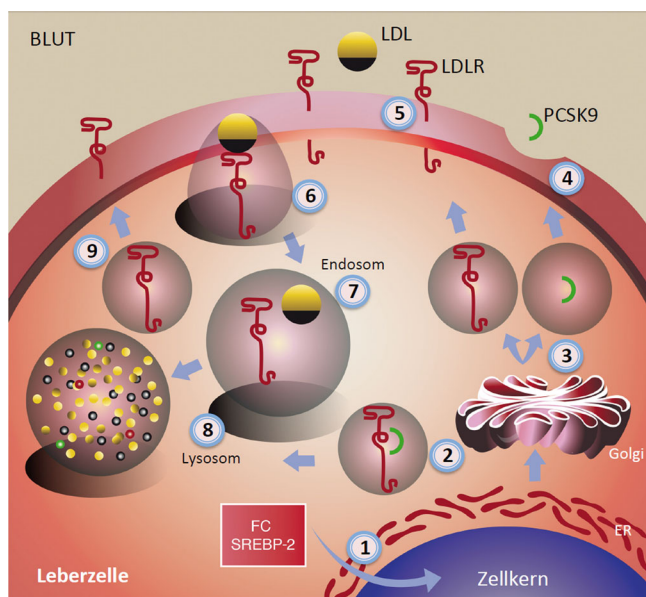


Abb. 1 ▲ Rezyklisation des LDL („low-density lipoprotein“-) Rezeptors (LDLR): In der Leberzelle wird die LDLR-Synthese durch Aktivierung des Transkriptionsfaktors SREBP („sterol regulatory element binding protein“-) 2 [bei Absinken des freien Cholesterins (FC)] initiiert (1). Über SREBP-2 wird gleichzeitig auch die Synthese der Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) ausgelöst (3). PCSK9 wird zum überwiegenden Teil direkt an den Blutstrom (BLUT) abgegeben (4). Ein kleiner Teil der PCSK9-Enzyme ist auch innerhalb der Zelle aktiv und bindet intrazellulär an wenige neusynthetisierte LDLR (2), die dann nicht mehr für den Transport zur Zellmembran zur Verfügung stehen und in den Lysosomen abgebaut werden (8). Der überwiegende Teil der neugebildeten LDLR wird in der Zellmembran verankert (5). Der LDLR kann zirkulierende LDL aus der Blutzirkulation in mit Clathrin ausgekleideten Stachelsaumgrübchen („coated pits“) binden und in die Zelle aufnehmen (6). LDL und LDLR werden endozytotisch in den Endosomen getrennt (7). LDL wird schließlich in Lysosomen vollständig degradiert (8), der freie LDLR wird wieder zur Zellmembran transportiert und steht erneut für die Aufnahme von LDL zur Verfügung (9). Dieser Prozess der Rezyklulation des LDLR kann etwa 100-fach erfolgen. (Mit freundl. Genehmigung von J. Thiery)

Bei erhöhten PCSK9-Konzentrationen, beispielsweise durch einen verlangsamen Abbau, und bei besonders starker Bindung an den LDL-Rezeptor wie bei den „Gain-of-function“-Mutationen kommt es zu einem Missverhältnis der Verfügbarkeit von LDL-Rezeptoren an der Leberzelloberfläche und der LDL-Konzentration im Blut. Cholesterinreiche LDL-Moleküle können durch die Leberzelle nicht mehr ausreichend aufgenommen werden. Es kommt zu einem Anstieg des LDL-C im Blut und zur Hypercholesterinämie sowie als Folge zur Atherosklerose. Niedrige PCSK9-Konzentrationen, wie sie bei den „Loss-of-function“-Mutationen beobachtet werden, führen dagegen zu sehr niedrigen Plasma-LDL-C-Konzentrationen

und zu einer deutlichen Reduktion der Atherosklerose. Die „Hemmung“ der PCSK9-Funktion oder die Reduktion der PCSK9-Bildung ist daher ein naheliegender und vielversprechender therapeutischer Ansatz zur Behandlung der Hypercholesterinämie (■ Abb. 3).

Extrahepatische Funktion von PCSK9

PCSK9 spielt eine noch wenig verstandene Rolle im intestinalen Lipidstoffwechsel. Dies betrifft die intestinale Produktion triglyzeridreicher Lipoproteine durch die Darmmukosa und die nachfolgende Ausbildung der postprandialen Hyperlipämie. Bisherige Beobachtungen beruhen im Wesentlichen auf

Zellkulturexperimenten an humanen Enterozyten und PCSK9-Knockout-Mäusen. Erstaunlicherweise besitzt PCSK9 einen stimulierenden Effekt auf die Produktion von ApoB-48 in den Enterozyten und auf weitere zentrale Prozesse des für die Chylomikronenbildung notwendigen Lipidtransfers [30]. Erste klinische Untersuchungen am Menschen deuten darauf hin, dass die PCSK9-Spiegel bei adipösen Personen erhöht sind und hierdurch möglicherweise eine gesteigerte postprandiale Hyperlipämie gefördert wird. Die „fractional catabolic rate“ für den Abbau der Chylomikronen (ApoB-48) ist invers mit der Konzentration von PCSK9 assoziiert [31]. Es ist ungeklärt, ob eine Hemmung von PCSK9 beim Menschen Effekte auf die Hypertriglyzeridämie, z. B. im Rahmen des metabolischen Syndroms, haben könnte. Zirkulierende PCSK9 scheinen jedoch keinen direkten Einfluss auf die Fettspeicherung bei Adipositas zu haben [32]. Diskutiert wird zurzeit auch ein möglicher Einfluss von PCSK9 auf die Funktion der pankreatischen Inselzellen und die Insulinbildung. Eine erhöhte Aufnahme von Cholesterin durch eine gesteigerte LDL-Rezeptor-Aktivität kann zu einer Dysfunktion der Betazellen und zu einer Störung der Glukosehomöostase führen. Patienten mit einer „Loss-of-function“-Mutation, die mit einer sehr hohen LDL-Rezeptor-Aktivität und niedrigen LDL-C-Konzentrationen einhergeht, weisen jedoch kein erhöhtes Diabetesrisiko auf [33]. Auch bei entzündlichen Prozessen ist PCSK9 beteiligt. PCSK9 ist nach experimentellen Untersuchungen invers mit der Klärung von bakteriellen Lipopolysacchariden (LPS) assoziiert. Bei einer Hemmung von PCSK9 kommt es durch eine erhöhte Bereitstellung von LDL-Rezeptoren zu einer beschleunigten Elimination toxischer LPS aus dem Blut. Es ist eine vielversprechende Beobachtung, dass Patienten mit einer „Loss-of-function“-Mutation des PCSK9-Gens ein verbessertes Überleben bei Sepsis zeigen [34].

PCSK9 und Gehirnentwicklung

PCSK9 ist neben seiner Funktion in der Leber und im Darm auch für die Re-

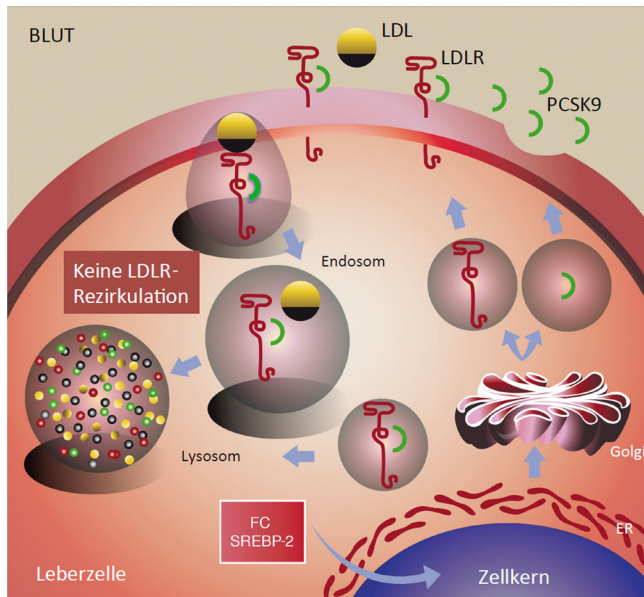


Abb. 2 ▲ Hemmung der LDL („low-density lipoprotein“)-Rezeptor (LDLR)-Rezirkulation durch sezernierte Proproteinase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9): Die in die Zirkulation sezernierte PCSK9 bindet an die EGF („epidermal growth factor“)-Domäne des LDLR. PCSK9 wird gemeinsam mit dem LDLR und LDL in ein Endosom aufgenommen. Die feste Bindung von PCSK9 an den LDLR führt dazu, dass der Rezeptor zusammen mit PCSK9 und LDL in den Lysosomen vollständig abgebaut wird. Hierdurch wird die Rezirkulation von LDLR unterbrochen (FC freies Cholesterin, Golgi Golgi-Apparat, ER endoplasmatisches Retikulum). (Mit freundl. Genehmigung von J. Thiery)

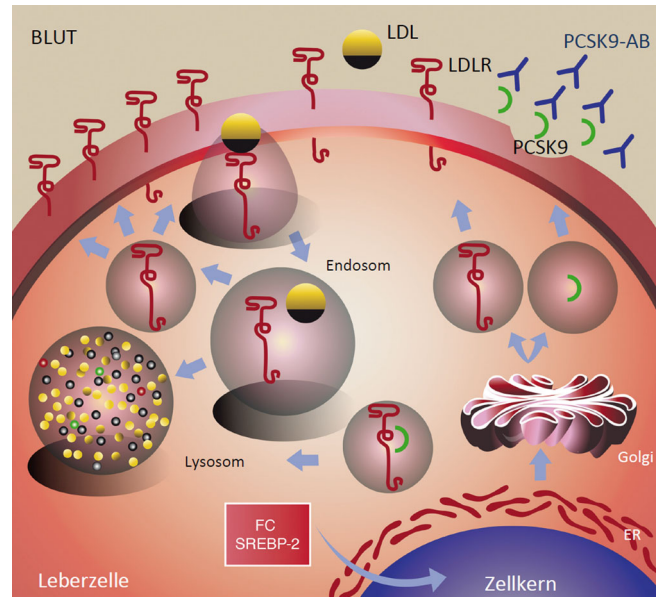


Abb. 3 ▲ Erhöhung der LDL („low-density lipoprotein“)-Rezeptor (LDLR)-Rezirkulation durch humorale Hemmung der PCSK9 (Proproteinase Subtilisin/Kexin Typ 9)-Aktivität im Blut: Therapeutische PCSK9-Antikörper (PCSK9-AB) hemmen PCSK9 in der Blutzirkulation und verhindern die Bindung von PCSK9 an den LDLR. Hierdurch werden die Rezirkulation des LDLR und die Aufnahme von LDL aus dem Blut erhöht. Bei einer Statintherapie wird die parallel zur LDLR-Synthese verstärkte PCSK9-Sekretion durch die PCSK9-AB aufgehoben. Dies erklärt die besonders hohe LDLR-Aktivität und die LDL-Senkung bei einer kombinierten Therapie von Statinen und PCSK9-AB, da die LDLR-Synthese und die LDLR-Rezirkulation gesteigert werden (FC freies Cholesterin, Golgi Golgi-Apparat, ER endoplasmatisches Retikulum). (Mit freundl. Genehmigung von J. Thiery)

gulation des Lipidstoffwechsels bei der embryonalen Reifung und Migration von Nervenzellen des ZNS von Bedeutung. Durch die Bindung von PCSK9 an die zerebralen Reelinrezeptoren VLDL („very low-density lipoprotein“)-Rezeptor und ApoE-Rezeptor 2 kommt es wie bei der Interaktion mit dem LDL-Rezeptor zu einem gesteigerten Abbau. Eine Verminderung von ApoE-Rezeptor 2 führt zu einer vermehrten neuronalen Apoptose. Eine Hemmung von PCSK9 führt dagegen zu einer erhöhten Verfügbarkeit der Reelinrezeptoren und zur verlängerten Viabilität kultivierter neuronaler Zellen [35]. Bisherige tierexperimentelle Untersuchungen zur Rolle von PCSK9 bei der Entstehung von Morbus Alzheimer sind widersprüchlich [36, 37]. Es lässt sich jedoch darüber spekulieren, ob eine Cholesterinsenkung durch Hemmung von PCSK9 langfristig einen positiven Einfluss auf die Prävention einer vaskulären Demenz durch Verhinderung der Gefäßatherosklerose

haben könnte. Hier sind klinische Studien zur Interaktion von PCSK9 mit der Aktivität und Funktion von Lipoproteinrezeptoren im Gehirn und den Auswirkungen auf die Neurokognition abzuwarten.

Wirkstoffe zur Hemmung von PCSK9

PCSK9 ist eines der vielversprechendsten therapeutischen Zielmoleküle für die Behandlung der Hypercholesterinämie seit der Entdeckung der Statinwirkung auf die Cholesterinbiosynthese und die LDL-Rezeptor-Produktion vor 35 Jahren. In den letzten 10 Jahren wurden erhebliche Anstrengungen unternommen, um effektive und verträgliche Wirkstoffe zur Hemmung von PCSK9 und seiner Synthese zu entwickeln. Die pharmakologischen Ansätze umfassen die Entwicklung von hochspezifischen humanisierten Antikörpern, Peptidmimetika und gentechnischen Wirkstoffen (Antisense-Oligo-

nukleotide, siRNA [„small interfering“ RNA]).

Bereits verfügbar sind heute 2 antikörperbasierte Therapieoptionen mit vollhumanen Antikörpern (Alirocumab [Sanofi, Handelsname Praluent®], Evolocumab [Amgen, Handelsname: Repatha®]) gegen PCSK9 [38, 39]. Beide Präparate wurden 2015 in Europa und den USA zugelassen. Ein weiterer humanisierter Antikörper (Bococizumab/Pfizer) durchlief im letzten Jahr erfolgreich die Dosisfindungsstudien und wird aktuell in Phase-III-Studien geprüft [40].

Klinische Studien mit Antikörpern gegen PCSK9

Die sich bereits in der klinischen Anwendung (Alirocumab, Evolocumab) bzw. Prüfung (Bococizumab) befindenden PCSK9-Antikörper-basierten Therapieoptionen sind bisher für folgende Indikationen und Zielgruppen untersucht worden:

- Patienten mit homozygoter und heterozygoter FH,
- Patienten mit KHK,
- Patienten unter Statintherapie,
- Patienten mit Statinintoleranz.

Diese Studien sind bis auf die laufenden Phase-III-Untersuchungen mit Bococizumab sämtlich erfolgreich abgeschlossen und publiziert worden [41, 42].

Die bisher untersuchten Antikörper-Präparate sind dosisabhängig vergleichbar effektiv in der Absenkung von Plasma-LDL-C (um 44–65 %), ApoB (um 48–59 %) und Lipoprotein(a) [Lp(a), um 25–30 %]. Die Rate an unerwünschten Ereignissen ist sehr niedrig und scheint sogar geringer zu sein als für Statine. Herausragend und einzigartig ist die besonders ausgeprägte zusätzliche LDL-Senkung bei Patienten unter einer bereits bestehenden Statintherapie. Dieses völlig neue und unerwartete Wirkprinzip ist wahrscheinlich auf den Befund zurückzuführen, dass die statininduzierte Produktion von LDL-Rezeptoren parallel auch zu einem Anstieg von PCSK9 im Plasma führt [43]. LDL-Rezeptor- und PCSK9-Synthese werden beide über SREBP-2-abhängige Signalwege gesteuert, die unter einer Statintherapie hochreguliert werden. Bei einer Hemmung von PCSK9 ist die Auswirkung des statinvermittelten Effekts der LDL-Rezeptor-Steigerung mit nachfolgender Reduktion des Plasma-LDL-C daher desto effektiver. PCSK9-Antikörper können somit diese „Nebenwirkung“ von Statinen aufheben und hierdurch die therapeutische Wirkung wesentlich verstärken.

Initiale Studienberichte zur Langzeitsicherheit von Alirocumab und Evolocumab geben heute erste ermutigende Hinweise, dass durch humorale PCSK9-Inhibitoren die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse gesenkt werden kann [38, 39]. Das klinische Ziel einer Reduktion von koronarer Morbidität und Mortalität wird aktuell in 3 noch laufenden placebo-kontrollierten klinischen Endpunktstudien geprüft:

1. Es handelt sich hier zum einen um die ODYSSEY-OUTCOMES-Studie mit Alirocumab (2-wöchentlich) an 18.000 kardiologischen Hochrisikopatienten und Patienten mit

Statinunverträglichkeit; Ergebnisse der Studie werden spätestens im Januar 2018 erwartet.

2. Eine weitere Endpunktstudie ist die laufende FOURIER-Studie mit Evolocumab (2- und 4-wöchentlich) an 27.500 Patienten mit KHK und LDL-C > 1,82 mmol/l (> 70 mg/dl) trotz Atorvastatin- und Ezetimibtherapie; hier werden die Ergebnisse 2017 erwartet.
3. Bococizumab wird in 2 Endpunktstudien (SPIRE I und SPIRE II, n = 20.000) untersucht, in die koronare Hochrisikopatienten unter einer lipidsenkenden Therapie mit einem LDL-C von 70–100 mg/dl (SPIRE I) und einem LDL-C von > 100 mg/dl (SPIRE II) eingeschlossen sind; die Ergebnisse der SPIRE-Studien werden spätestens im März 2018 erwartet.

Zusammenfassend lässt sich hier für die bisher vorliegenden Studienergebnisse festhalten, dass eine antikörperbasierte Hemmung von PCSK9 allein und in Kombination mit Statinen/Ezetimib eine ausgeprägte LDL-Senkung bewirkt. In der Kombination mit einem Statin kann sogar eine zusätzliche LDL-Reduktion um 50–60 % erreicht werden. Dies ist ein sehr vielversprechender neuer therapeutischer Ansatz, um mit Erreichen auch niedriger LDL-C-Zielwerte kardiovaskuläre Ereignisse und damit wahrscheinlich auch die Mortalität weiter zu reduzieren. Allerdings müssen zunächst die klinischen Endpunktstudien abgewartet werden, da die bisherigen Befunde zur LDL-Senkung allein für eine abschließende klinische Bewertung nicht ausreichend sind.

PCSK9-Antikörper-Therapie und Lipoprotein(a)

Lp(a) ist ein unabhängiger Risikofaktor für atherosklerotische Gefäßerkrankungen. Seine Kausalität ist nach heute beseitigten Unstimmigkeiten in der Diagnostik durch die Ergebnisse genetischer Assoziationsstudien mehrfach bestätigt worden [44]. Die Höhe der Plasma-Lp(a)-Konzentration ist im Wesentlichen genetisch determiniert und wird

durch eine Statintherapie nur geringfügig beeinflusst. Lp(a) besitzt nur eine relativ geringe Affinität zum LDL-Rezeptor.

Interessanterweise konnte in den bisherigen Studien ein konsistenter Effekt der PCSK9-Antikörper-Therapie auf die Plasma-Lp(a)-Konzentration beobachtet werden. Die PCSK9-Inhibition durch Alirocumab bzw. Evolocumab war mit einer vergleichbaren Absenkung der Plasma-Lp(a)-Konzentration um 25–30 % verbunden [38, 39]. Es handelt sich wahrscheinlich um einen klassenspezifischen Effekt der PCSK9-Antikörper. Nach bisheriger Befundlage betrifft dies zunächst Patienten mit weitgehend normalen Lp(a)-Konzentrationen; für Patienten mit ausgeprägten Lp(a)-Erhöhungen stehen entsprechende klinische Untersuchungen noch aus. Bislang liegen auch keine Daten dazu vor, ob der Lp(a)-senkende Effekt der PCSK9-Inhibitoren auch zu einer Reduktion von klinischen Ereignissen führt. Ebenso sind die zugrunde liegenden Mechanismen der Lp(a)-Senkung durch PCSK9-Inhibitoren nur unzureichend verstanden. Aktuelle Untersuchungen an kultivierten Hepatozyten sprechen für eine gesteigerte Aufnahme von Lp(a) durch den LDL-Rezeptor. Ein stark erhöhter zellulärer Besatz an LDL-Rezeptoren, wie er in Folge einer antikörpervermittelten PCSK9-Hemmung auftritt, scheint für diesen Aufnahmeweg von wesentlicher Bedeutung zu sein [45]. Alternative Erklärungsansätze für die Lp(a)-senkende Wirkung beinhalten eine Beeinflussung der intrazellulären ApoB-Synthese durch PCSK9 [46] bzw. die PCSK9-induzierte Modulation anderer Lipoproteinrezeptoren, die am Lp(a)-Katabolismus beteiligt sind. Hier ist eine regulierende Funktion denkbar, da PCSK9 durch seine Bindungsspezifität für die EGF-A-Domäne der LDL-Rezeptor-Familie auch weitere Lipoproteinrezeptoren beeinflussen kann, deren Funktionen aktuell im Lp(a)-Stoffwechsel diskutiert werden (z. B. VLDL-Rezeptor, LRP1 [„low-density lipoprotein receptor-related protein 1“], SRB1 [„scavenger receptor class B member 1“], Megalin/Glykoprotein-330-Rezeptor).

Weitere pharmakologische Optionen zur PCSK9-Reduktion

Neben der antikörperbasierten Therapie ist die Anwendung von Adnektinen („monobodies“) gegen PCSK9 eine weitere therapeutische Option, um die PCSK9-Aktivität zu hemmen. Adnektine sind künstlich hergestellte kleine Peptide (10 kDa, mit 94 Aminosäuren), die ähnlich wie Antikörper zielgerichtet an Antigene binden. Adnektine leiten sich allerdings nicht von Antikörpern ab, sondern werden vom Fibronektin hergeleitet. Erste Untersuchungen an Primaten ergaben nach einer einzigen intravenösen Applikation von PCSK9-bindendem Adnektin (BMS-962476) eine Absenkung der PCSK9-Aktivität in Minuten und eine Absenkung des LDL-C um 51 % innerhalb von 48 h. Der LDL-senkende Effekt hielt ähnlich wie für die therapeutischen Antikörper über etwa 3 Wochen an [47]. Bei klinischen Peptiden bleibt jedoch die mögliche Überwindung der Blut-Hirnschranke zu prüfen.

Alternative Ansätze zur PCSK9-Hemmung umfassen des Weiteren die Entwicklung von Peptidmimetika, die sich gegen funktionelle Domänen des PCSK9-Moleküls richten. Ein Ziel ist hier die Bindungsstelle des PCSK9-Moleküls für die EGF-A-Domäne des LDL-Rezeptors [5, 48, 49]. Hierdurch kann experimentell der PCSK-9-vermittelte LDL-Rezeptor-Abbau verhindert werden. Bisher gibt es jedoch noch keine klinische Studie zur Anwendung der Peptidmimetika beim Menschen.

Ein gentechnischer Ansatz ist die intravenöse oder subkutane Verabreichung einer spezifischen siRNA, um bereits in der Zelle PCSK9-mRNA abzubauen und somit die Synthese des Enzyms zu verhindern (Alnylam Pharmaceuticals; [50]). In einer ersten Phase-I-Studie konnten bei gesunden Probanden eine LDL-Senkung von 40 % und eine anhaltende Reduktion der PCSK9-Plasmakonzentrationen um 70 % über 2 bis 3 Wochen beobachtet werden. Die Verträglichkeit war sehr gut, und eine weitere klinische Entwicklung der PCSK9-siRNA-Therapieoption ist zu erwarten.

Ein ähnlicher gentechnischer Weg ist die Anwendung von Antisense-Oligonukleotiden, die an die PCSK9-mRNA binden und die weitere Translation und Proteinsynthese des Moleküls verhindern. In einer Phase-I-Studie mit Antisense-Oligonukleotiden gegen PCSK9 sind jedoch Unverträglichkeiten beobachtet worden, sodass dieser Ansatz aktuell nicht weiter verfolgt wird [51].

Therapieempfehlung für PCSK9-Antikörper

Die Indikation der zugelassenen Präparate richtet sich auf die primäre Hypercholesterinämie oder die gemischte Hyperlipidämie in Kombination mit einem Statin, wenn der für den Hochrisikopatienten empfohlene LDL-Zielwert trotz maximaler Lipidtherapie nicht erreicht werden kann. Weitere Indikationen betreffen koronare Hochrisikopatienten mit Statinunverträglichkeit oder mit einer Kontraindikation für die Statintherapie.

Praluent® (Alirocumab) wird initial alle 2 Wochen in einer Dosis von 75 mg subkutan verabreicht. Eine Erhöhung der Dosis bis 150 mg ist möglich, um die optimalen LDL-Zielwerte für einen Patienten zu erreichen.

Repatha® (Evolocumab) wird alle 2 Wochen in einer Dosis von 140 mg oder 1-mal monatlich mit 420 mg subkutan verabreicht. Die Dosis kann auf 420 mg jede zweite Woche erhöht werden.

Es ist zu beachten, dass Patienten mit einer homozygoten Form der FH und 2 Allelen für einen funktionslosen LDL-Rezeptor-Defekt von einer Therapie mit PCSK9-Antikörpern nicht profitieren. Patienten mit homozygoter FH und teilweise erhaltener LDL-Rezeptor-Funktion sprechen dagegen gut auf PCSK9-Antikörper an.

Ausblick und Zusammenfassung

- Die medikamentöse PCSK9-Hemmung bzw. -Reduktion besitzt ein sehr großes Potenzial für die Prävention der KHK, welches über die bisher zur Verfügung stehenden therapeutischen Möglichkeiten wesentlich hinausgeht.

- Die initialen Befunde klinischer Studien mit einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse sind ermutigend. Offen bleiben jedoch mögliche Langzeiteffekte von PCSK9-Hemmstoffen auf weitere Stoffwechselwege.
- Es ist noch unklar, welcher Einfluss durch eine PCSK9-Hemmung auf die hepatische Cholesterinbiosynthese und -elimination zu erwarten ist. Auch wenig verstandene extrahepatische PCSK9-Funktionen in der enteralen Lipidresorption, bei der postprandialen Hyperlipämie und dem metabolischen Syndrom bedürfen weiterer Abklärung. Dies betrifft auch die Funktionen von PCSK9 im ZNS, besonders während der Hirnentwicklung.
- Es bleibt an dieser Stelle festzuhalten, dass alle bisher bekannten unerwünschten Wirkungen in den klinischen Studien mit Antikörpern gegen PCSK9 sehr gering sind. Der Aufwand und die Kosten für die Herstellung von Proteintherapeutika sind relativ hoch. Eine breitere klinische Anwendung wird sich hierdurch wahrscheinlich limitieren. Neben der Langzeitsicherheit wird die therapeutische Anwendung von PCSK9-Inhibitoren ganz wesentlich von der erreichten Prävention der koronaren Herzerkrankung abhängen. Hierzu werden wir aus den klinischen Ergebnissen der laufenden Endpunktstudien voraussichtlich in den nächsten 2 Jahren mehr erfahren.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. J. Thiery

Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik, Universitätsklinikum Leipzig, Paul-List-Straße 13/15, 04103 Leipzig, Deutschland
thiery@medizin.uni-leipzig.de

Danksagung. Wir danken Oliver Sanchez für die graphische Erstellung der Abbildungen.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J. Thiery und R. Burkhardt geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

Literatur

- Innerarity TL, Mahley RW, Weisgraber KH, Bersot TP et al (1990) Familial defective apolipoprotein B-100: a mutation of apolipoprotein B that causes hypercholesterolemia. *J Lipid Res* 31(8):1337–1349
- Cholesterol Treatment Trialists (CTT) (2015) Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 385(9976):1397–1405. doi:10.1016/S0140-6736(14)61368-4
- Reiner Z, De Backer G, Fras Z, Kotseva K et al (2016) Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries – findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis* 246:243–250. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.018
- Pirillo A, Catapano AL (2015) Statin intolerance: diagnosis and remedies. *Curr Cardiol Rep* 17(5):1–9. doi:10.1007/s11886-015-0582-z
- Abifadel M, Rabes JP, Devillers M, Munnich A et al (2009) Mutations and polymorphisms in the proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) gene in cholesterol metabolism and disease. *Hum Mutat* 30(4):520–529. doi:10.1002/humu.20882
- Chrétien M, Li CH (1967) Isolation, purification, and characterization of gamma-lipotrophic hormone from sheep pituitary glands. *Can J Biochem* 45(7):1163–1174
- Steiner DF, Cunningham D, Spigelman L, Aten B (1967) Insulin biosynthesis: evidence for a precursor. *Science* 157(3789):697–700
- Thomas G (2002) Furin at the cutting edge: From protein traffic to embryogenesis and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 3(10):753–766
- Chrétien M, Mbikay M, Gaspar L, Seidah NG (1995) Proprotein convertases and the pathophysiology of human diseases: prospective considerations. *Proc Assoc Am Physicians* 107(7):47–66
- Seidah NG, Chrétien M (1999) Proprotein and prohormone convertases: a family of subtilases generating diverse bioactive polypeptides. *Brain Res* 848(1–2):45–62. doi:10.1016/S0006-8993(99)01909-5
- Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, Marcinkiewicz J et al (2003) The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): Liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc Natl Acad Sci* 100(3):928–933. doi:10.1073/pnas.0335507100
- Varret M, Rabes JP, Saint-Jore B, Cenarro A et al (1999) A third major locus for autosomal dominant hypercholesterolemia maps to 1p34.1–p32. *Am J Hum Genet* 64(5):1378–1387. doi:10.1086/302370
- Abifadel M, Varret M, Rabes JP, Allard D et al (2003) Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 34(2):154–156. doi:10.1038/ng1161
- Timms KM, Wagner S, Samuels ME, Forbey K et al (2004) A mutation in PCSK9 causing autosomal-dominant hypercholesterolemia in a Utah pedigree. *Hum Genet* 114(4):349–353. doi:10.1007/s00439-003-1071-9
- Benjannet S, Rhainds D, Hamelin J, Nassoury N et al (2006) The proprotein convertase (PC) PCSK9 is inactivated by furin and/or PC5/6A: functional consequences of natural mutations and post-translational modifications. *J Biol Chem* 281(41):30561–30572. doi:10.1074/jbc.M606495200
- Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley THJ, Hobbs HH (2006) Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against Coronary Heart Disease. *New Engl J Med* 354(12):1264–1272. doi:10.1056/NEJMoa054013
- Cohen J, Pertsemlidis A, Kotowski IK, Graham R et al (2005) Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. *Nat Genet* 37(2):161–165. doi:10.1038/ng1509
- Benn M, Nordestgaard BG, Grande P, Schnohr P et al (2010) PCSK9 R46L, low-density lipoprotein cholesterol levels, and risk of ischemic heart disease: 3 independent studies and meta-analyses. *J Am Coll Cardiol* 55(25):2833–2842. doi:10.1016/j.jacc.2010.02.044
- Leander K, Malarstig A, Van't Hooft FM, Hyde C et al (2016) Circulating PCSK9 Predicts Future Risk of Cardiovascular Events Independently of Established Risk Factors. *Circulation*. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018531
- Hooper AJ, Marais AD, Tanyanyiwa DM, Burnett JR (2007) The C679X mutation in PCSK9 is present and lowers blood cholesterol in a Southern African population. *Atherosclerosis* 193(2):445–448. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2006.08.039
- Zhao Z, Tuakli-Wosornu Y, Lagace TA, Kinch L et al (2006) Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. *Am J Hum Genet* 79(3):514–523. doi:10.1086/507488
- Zaid A, Roubtsova A, Essalmani R, Marcinkiewicz J et al (2008) Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): Hepatocyte-specific low-density lipoprotein receptor degradation and critical role in mouse liver regeneration. *Hepatology* 48(2):646–654. doi:10.1002/hep.22354
- Poirier SPA, Marcinkiewicz EPJ et al (2006) Implication of the proprotein convertase NARC-1/PCSK9 in the development of the nervous system. *J Neurochem* 98(3):838–850. doi:10.1111/j.1471-4159.2006.03928.x
- Cameron J, Holla ØL, Berge KE, Kulseth MA et al (2008) Investigations on the evolutionary conservation of PCSK9 reveal a functionally important protrusion. *Fed Eur Biochem Soc J* 275(16):4121–4133. doi:10.1111/j.1742-4658.2008.06553.x
- Seidah NG, Awan Z, Chrétien M, Mbikay M (2014) PCSK9: A key modulator of cardiovascular health. *Circ Res* 114(6):1022–1036. doi:10.1161/circresaha.114.301621
- Benjannet S, Rhainds D, Essalmani R, Mayne J et al (2004) NARC-1/PCSK9 and Its Natural Mutants: Zymogen cleavage and effects on the Low Density Lipoprotein (LDL) receptor and LDL cholesterol. *J Biol Chem* 279(47):48865–48875. doi:10.1074/jbc.M409699200
- Zhang D-W, Lagace TA, Garuti R, Zhao Z et al (2007) Binding of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9 to epidermal growth factor-like repeat A of low density lipoprotein receptor decreases receptor recycling and increases degradation. *J Biol Chem* 282(25):18602–18612. doi:10.1074/jbc.M702027200
- Nassoury N, Blasiole DA, Tebon Oler A, Benjannet S et al (2007) The cellular trafficking of the secretory Proprotein Convertase PCSK9 and its dependence on the LDLR. *Traffic* 8(6):718–732. doi:10.1111/j.1600-0854.2007.00562.x
- Holla ØL, Cameron J, Berge KE, Ranheim T et al (2007) Degradation of the LDL receptors by PCSK9 is not mediated by a secreted protein acted upon by PCSK9 extracellularly. *BMC Cell Biol* 8(1):1–12. doi:10.1186/1471-2121-8-9
- Rashid S, Tavori H, Brown PE, Linton MF et al (2014) Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 promotes intestinal overproduction of triglyceride-rich apolipoprotein B lipoproteins through both low-density lipoprotein receptor-dependent and -independent mechanisms. *Circulation* 130(5):431–441. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006720
- Chan DC, Wong AT, Pang J, Barrett PH et al (2015) Inter-relationships between proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, apolipoprotein C-III and plasma apolipoprotein B-48 transport in obese subjects: a stable isotope study in the postprandial state. *Clin Sci* 128(6):379–385. doi:10.1042/CS20140559
- Arsenault BJ, Pelletier-Beaumont E, Almeras N, Tremblay A et al (2014) PCSK9 levels in abdominally obese men: association with cardiometabolic risk profile and effects of a one-year lifestyle modification program. *Atherosclerosis* 236(2):321–326. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.07.010
- Cariou B, Si-Tayeb K, Le May C (2015) Role of PCSK9 beyond liver involvement. *Curr Opin Lipidol* 26(3):155–161. doi:10.1097/MOL.0000000000000180
- Walley KR, Thain KR, Russell JA, Reilly MP et al (2014) PCSK9 is a critical regulator of the innate immune response and septic shock outcome. *Sci Transl Med* 6(258):258ra143. doi:10.1126/scitranslmed.3008782
- Kysenius K, Muggalla P, Matlik K, Arumae U et al (2012) PCSK9 regulates neuronal apoptosis by adjusting ApoER2 levels and signaling. *Cell Mol Life Sci* 69(11):1903–1916. doi:10.1007/s00018-012-0977-6
- Jonas MC, Costantini C, Pugliesi L (2008) PCSK9 is required for the disposal of non-acetylated intermediates of the nascent membrane protein BACE1. *Eur Mol Biol Organ Rep* 9(9):916–922. doi:10.1038/embor.2008.132
- Liu M, Wu G, Baysarowich J, Kavana M et al (2010) PCSK9 is not involved in the degradation of LDL receptors and BACE1 in the adult mouse brain. *J Lipid Res* 51(9):2611–2618. doi:10.1194/jlr.M006635
- Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J et al (2015) Efficacy and safety of Alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *New Engl J Med* 372(16):1489–1499. doi:10.1056/NEJMoa1501031
- Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ et al (2015) Efficacy and safety of Evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *New Engl J Med* 372(16):1500–1509. doi:10.1056/NEJMoa1500858

40. Ballantyne CM, Neutel J, Cropp A, Duggan W et al (2015) Results of bococizumab, a monoclonal antibody against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, from a randomized, placebo-controlled, dose-ranging study in statin-treated subjects with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 115(9):1212–1221. doi:10.1016/j.amjcard.2015.02.006
41. Bergeron N, Phan BA, Ding Y, Fong A et al (2015) Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition: a new therapeutic mechanism for reducing cardiovascular disease risk. *Circulation* 132(17):1648–1666. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016080
42. Chapman MJ, Stock JK, Ginsberg HN, Forum P (2015) PCSK9 inhibitors and cardiovascular disease: heralding a new therapeutic era. *Curr Opin Lipidol* 26(6):511–520. doi:10.1097/MOL.0000000000000239
43. Mayne J, Dewpura T, Raymond A, Cousins M et al (2008) Plasma PCSK9 levels are significantly modified by statins and fibrates in humans. *Lipids Health Dis* 7:22. doi:10.1186/1476-511X-7-22
44. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG (2009) Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA* 301(22):2331–2339. doi:10.1001/jama.2009.801
45. Ragnuolo R, Scipione CA, Boffa MB, Marcovina SM et al (2015) Lipoprotein(a) catabolism is regulated by Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9 through the low density lipoprotein receptor. *J Biol Chem* 290(18):11649–11662. doi:10.1074/jbc.M114.611988
46. Sun H, Samarghandi A, Zhang N, Yao Z et al (2012) Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 interacts with apolipoprotein B and prevents its intracellular degradation, irrespective of the low-density lipoprotein receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 32(7):1585–1595. doi:10.1161/ATVBAHA.112.250043
47. Mitchell T, Chao G, Sitkoff D, Lo F et al (2014) Pharmacologic profile of the Adnectin BMS-962476, a small protein biologic alternative to PCSK9 antibodies for low-density lipoprotein lowering. *J Pharmacol Exp Ther* 350(2):412–424. doi:10.1124/jpet.114.214221
48. Alghamdi RH, O'Reilly P, Lu C, Gomes J et al (2015) LDL-R promoting activity of peptides derived from human PCSK9 catalytic domain (153–421): design, synthesis and biochemical evaluation. *Eur J Med Chem* 92:890–907. doi:10.1016/j.ejmech.2015.01.022
49. Zhang Y, Eigenbrot C, Zhou L, Shia S et al (2014) Identification of a small peptide that inhibits PCSK9 protein binding to the low density lipoprotein receptor. *J Biol Chem* 289(2):942–955. doi:10.1074/jbc.M113.514067
50. Fitzgerald K, Frank-Kamenetsky M, Shulga-Morskaya S, Liebow A et al (2014) Effect of an RNA interference drug on the synthesis of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and the concentration of serum LDL cholesterol in healthy volunteers: a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *Lancet* 383(9911):60–68. doi:10.1016/S0140-6736(13)61914-5
51. Sehgal A, Vaishnav A, Fitzgerald K (2013) Liver as a target for oligonucleotide therapeutics. *J Hepatol* 59(6):1354–1359. doi:10.1016/j.jhep.2013.05.045

Transparenz der Daten verbessert Arzt-Patienten-Beziehung

Wenn Patienten vollen Zugriff auf ihre medizinischen Befunde und die Notizen des Arztes zu ihrer Erkrankung erhalten, verbessert dies die Arzt-Patienten-Beziehung erheblich. Dies hat eine Gruppe von Forschern der Universität Witten/Herdecke (UW/H) und der Harvard University (Boston, USA) herausgefunden. Zudem stärkt die erhöhte Transparenz in der Behandlung die Mitarbeit und das Selbstmanagement der Patienten, verbessert das Verständnis der medizinischen Probleme und unterstützt die Selbstfürsorge.

Nach Studienlage versteht etwa die Hälfte der Patienten, die zum Arzt gehen, nicht genau, was gerade besprochen wurde. Durch das OpenNotes-Projekt hat sich das Verständnis für das Besprochene radikal verbessert, so das Team. Dadurch, dass die Patienten alles noch einmal nachlesen und auch die Notizen der Ärzte online einsehen können, haben sie die Möglichkeit, sich noch intensiver mit dem Thema zu beschäftigen, etwas noch einmal nachzulesen oder mit Angehörigen und Bekannten darüber zu sprechen. Am Anfang hatten sich 120.000 Patienten beteiligt, mittlerweile sind schon rund 8 Millionen dabei, berichten die Forscher. In zwei Jahren möchten sie 50 Millionen erreichen.“

In der Studie gaben mehr als 77% der Patienten an, durch OpenNotes mehr Kontrolle über ihre Behandlung zu haben als zuvor. Mehr als 60% konnten durch das Programm ihre Medikation korrekt oder besser dosieren. Und fast alle Befragten fanden mindestens einmal einen Irrtum oder ein Missverständnis in den Unterlagen, die sie dank der freien Zugänglichkeit schnell korrigieren lassen konnten. Einige Patienten gaben zudem zu, Informationen zum Schutz ihrer Privatsphäre zunächst zurückgehalten zu haben, bis ihnen durch die Einsicht in die Unterlagen klar geworden sei, dass sie zur Behandlung wichtig seien.

Letztlich ist dieser transparente Ansatz ein Gewinn für beide Seiten, lautet das Resümee: Die Patienten haben mehr Vertrauen, nehmen ihre Medikamente wie verschrie-

ben, erinnern sich besser an das Besprochene und arbeiten aktiv an ihrer Gesundheit mit. Die Ärzte können dadurch ihre Kommunikation verbessern, haben besser informierte und vorbereitete Patienten und auch andere Ärzte und Pflegende können besser über die gewünschte Behandlung unterrichtet werden. Und zu guter Letzt hilft das auch dem Gesundheitssystem. Wenn besser kommuniziert und die Dosierung der Medikamente eingehalten wird, medizinische Fehler vermieden werden und der Arzt seine Zeit effizienter nutzen kann, reduziert das am Ende auch die Kosten der Behandlung.

Kontakt: Prof. Dr. Tobias Esch,
tobias.esch@uni-wh.de oder
02302 / 926-838

Quelle: Universität Witten/Herdecke
Weitere Informationen:
www.opennotes.org

Die Studie finden Sie unter:
<http://bmjopen.bmj.com/content/6/1/e010034.full>